No 35

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplomé d'état)
PAR

MAROIS Jean-François
Né le 21.06.47 à : ROUEN

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 1975

HYPERCALCEMIE THYROTOXIQUE

(A propos d'une observation)

Président : M. CAMBIER Professeur

UNDERGROUND FREE PRESS SYNDICATE N.Y.
JF. MAROIS ED. - PARIS

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplomé d'état)
PAR

MAROIS Jean-François

Né le 21.06.47 à : ROUEN

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 1975

HYPERCALCEMIE THYROTOXIQUE

(A propos d'une observation)

Président : M. CAMBIER Professeur

UNDERGROUND FREE PRESS SYNDICATE N.Y.

JF. MAROIS ED. - PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

HYPERCALCÉMIE THYROTOXIQUE

* INTRODUCTION

I/ Le turn-over du calcium aux différents niveaux d'organisation

1. Niveau moléculaire
2. Niveau infra-cellulaire
3. Niveau cellulaire
4. Niveau tissulaire
5. Niveau de l'organisme entier

II/ Homéostasie calcique

1. Homéostasie intra-cellulaire
2. Homéostasie systémique
3. Homéostasie osseuse

III. Mécanisme d'action des deux hormones thyroidiennes

1. La thyroxine
2. La Calcitonine : hormone hypocalcémiante

IV. Constatation clinique

1. Hypercalcémie thyrotoxique (revue de la littérature)
2. Méthodes d'étude
3. Observation : maladie de Basedow avec hypercalcémie pure
4. Discussion

* CONCLUSION

INTRODUCTION

Dans les formes habituelles de thyrotoxicose, le trouble du métabolisme calcique est latent, comme le montrent les épreuves de stimulation.

Jusqu'en 1960, seuls quelques cas d'hypercalcémies thyrotoxiques furent rapportés et dans la moitié des cas la thyrotoxicose coexiste avec un hyperparathyroïdisme.

Aussi, chaque fois qu'il existe une hypercalcémie chez un hyperthyroïdien , il convient de rechercher une hyperparathyroïdie.

A propos d'un cas d'hypercalcémie thyrotoxique pure chez une malade ayant une maladie de BASEDOW observé dans :

LE SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION
Du Professeur H.P. KLOTZ
Hopital Beaujon
100, boulevard du Général Leclerc
92110 CLICHY

nous étudierons le métabolisme du calcium, le rôle prépondérant de la thyroxine et de la calcitonine sur le métabolisme osseux et proposeront une explication de cette hypercalcémie.

CHAPITRE I

I. TURN-OVER DU CALCIUM

Pour apprendre le turn-over du calcium dans l'organisme et pour découvrir les principaux points d'impacts hormonaux , il est essentiel de distinguer les différents niveaux d'organisation et les vitesses respectives de ces différents échanges de calcium.

Le tableau I présente une classification forcément schématique mais qui illustre bien cependant l'écart énorme existant entre la vitesse des phénomènes de membranes et celle des phénomènes de croissance ou de sénescence.

I.1 Au niveau moléculaire

Les liaisons chimiques entre le calcium et les molécules organiques représentent la majeure partie du calcium présent dans les tissus mous. Le calcium lié aux membranes biologiques joue un rôle déterminant dans leur structure et leur perméabilité. Les potentiels de repos et les potentiels d'action, le couplage entre l'excitation bioélectrique et la contraction musculaire sont autant de phénomènes physiologiques qui dépendent de ces liaisons entre le calcium et certaines molécules organiques.

Ces interactions constituent probablement un premier point d'impact pour des hormones telles que l'acétyl-choline, la norépinéphrine et d'autres amines biologiques. La demi-vie de ces échanges se mesure en millisecondes.

I.2 Au niveau infracellulaire

Le turn-over du calcium s'opère principalement entre le cytoplasme et les mitochondries ou le réticulum-endoplasmique. La demi-vie de ces échanges est de l'ordre de quelques secondes (24).

Grâce au transport actif de calcium dans ces infrastructures cellulaires la concentration de calcium ionisé dans le cytoplasme peut être maintenu à des niveaux 1.000 à 10.000 fois plus bas que les concentrations calciques extra-cellulaires.

Le "Steady-state" est maintenu par un mouvement passif de calcium de ces compartiments intracellulaires dans le cytoplasme. En fait, les mitochondries et les microsomes jouent le rôle d'un système tampon et d'un réservoir pour le calcium cellulaire. Les échanges de calcium à ce niveau représentent un point d'impact important pour l'hormone parathyroïdienne, la calcitonine, et la vitamine D.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0019

TABLEAU 1

NIVEAU D'ORGANISATION ET DEMI-TEMPS D'ECHANGE DES DIFFERENTS TURN-OVER CALCIQUES

Niveau d'organisation	Turn-over calcique	Demi-vie d'échange
I. MOLECULAIRE	Liaison entre Ca et	
	a/ molécules organiques (protéines, ATP, phospholipides)	milliseconde
	b/ Membranes (phénomènes bioélectriques)	milliseconde
II. INFRACELLULAIRE	Echanges intracellulaires entre le cytoplasme et :	
	a/ mitochondries	seconde
	b/ réticulum endoplasmique	seconde
III. CELLULAIRE	Echanges transmembranaires entre cytoplasme et le fluide interstitiel :	
	a/ influx passif	minute
	b/ efflux actif	minute
IV. TISSULAIRE	Echanges transépithéliaux :	
	a/ Intestin	
	b/ Rein	heure
	c/ os	
V. ORGANISME	Bilans calciques :	
	a/ bilans positifs et négatifs	jours, mois
	b/ croissance	années
	c/ Sénescence (ostéoporose)	années

I.3 Au niveau cellulaire

Les échanges de calcium entre le cytoplasme et le liquide extracellulaire à travers la membrane plasmatique s'opère par un influx passif, qui requiert un transporteur, et par un transport actif de calcium hors de la cellule contre un gradient chimique et électrique.

La demi-vie de ce turn-over est d'environ 20 minutes. A ce niveau, l'hormone parathyroïdienne, la calcitonine, et la vitamine D jouent un rôle prédominant comme au niveau infracellulaire. De plus, il est probable que c'est à ce niveau que s'exerce l'influence des stéroïdes adrénaliens sur le métabolisme calcique.

I.4 Le niveau tissulaire

Est représenté par les échanges de calcium entre les différents compartiments de l'organisme séparés par des barrières épithéliales, dans le rein ou l'intestin ou par des barrières de cellules mésenchimateuse dans le tissu osseux.

Il semble clairement établi qu'il n'y a pas d'équilibre physicochimique entre l'os et le liquide extracellulaire, que les échanges de calcium entre ces compartiments se font par l'intermédiaire d'un transport cellulaire et que ce turn-over est strictement contrôlé par le métabolisme des ostéocytes, des ostéoblastes, et des ostéoclastes (13,63). Les ostéocytes au métabolisme actif et sensible aux influences hormonales (78), constituent probablement le mécanisme de contrôle principal de l'homéostasie calcique.

La demi-vie des échanges entre la lumière intestinale, le fluide tubulaire rénal et l'os labile d'une part, et le liquide extracellulaire d'autre part est environ d'une demi-heure à une heure. Les processus d'accrétion et de résorption osseuse sont par contre beaucoup plus lents.

I.5 Au niveau de l'organisme entier

Le turn-over consiste en l'échange entre le monde extérieur et le milieu intérieur. Les gains de calcium apportés par le régime alimentaire doivent être équilibrés par les pertes fécales et urinaires. Bien que le bilan calcique d'un adulte soit en général en équilibre, il n'est pas rare d'observer de longues périodes de bilan négatif qui peuvent durer des mois, suivies de périodes de bilan positif.

Finalement, lors de la croissance du squelette ou lors du développement d'une ostéoporose post-ménopausique, les gains ou les pertes de calcium peuvent durer un quart de siècle. Dans ces situations physiologiques, ou pathologiques, les influences hormonales sont probablement prédominantes.

CHAPITRE II

II. HOMEOSTASIE CALCIQUE

Lorsque l'on considère ainsi le turn-over du calcium à différents niveaux, du moléculaire à l'organisme tout entier, il devient clair qu'il n'y a pas seulement une mais plusieurs homéostasies calciques.

Il est possible de distinguer une homéostasie intra-cellulaire, une homéostasie systémique et une homéostasie osseuse.

II.1 L'Homéostasie intra-cellulaire du calcium représentée par le schéma suivant :

- Le maintien d'une concentration cytoplasmique de calcium ionisé très basse, 10^{-6}M, s'effectue par les échanges rapides au niveau moléculaire et intra-cellulaire (niveau 1 et 2) . C'est essentiellement une auto-régulation cellulaire qui est aussi importante que la régulation du calcium plasmatique et qui ne dépend pas d'influences hormonales.

- L'échange de calcium entre le cytoplasme et les mitochondries joue le rôle d'un mécanisme tampon et, de plus, le rôle d'un réservoir de calcium et de phosphate (précipités phosphocalciques des mitochondries). L'influx et l'efflux de calcium de la cellule ont probablement une influence mineure puisque ce sont des phénomènes beaucoup plus lents.

- Finalement, bien que les influences hormonales ne soient pas essentielles pour le contrôle du calcium cellulaire, c'est en modifiant ces échanges dans les limites étroites permises de l'auto-régulation cellulaire que les hormones agiront en altérant le transport du calcium et en fin de compte la calcémie.

II.2 L'Homéostasie systémique

L'homéostasie systémique est essentiellement le contrôle et la régulation du calcium plasmatique. Elle s'effectue principalement par l'échange du calcium au niveau tissulaire entre l'os, le rein, l'intestin et les tissus mous d'une part, et le liquide extra-cellulaire d'autre part. Ces échanges se font évidemment par l'intermédiaire du transport cellulaire du calcium.

Le tableau II représente les principaux compartiments de calcium et leur taux d'échange (79). Plusieurs conclusions intéressantes peuvent être tirées de ce schéma :

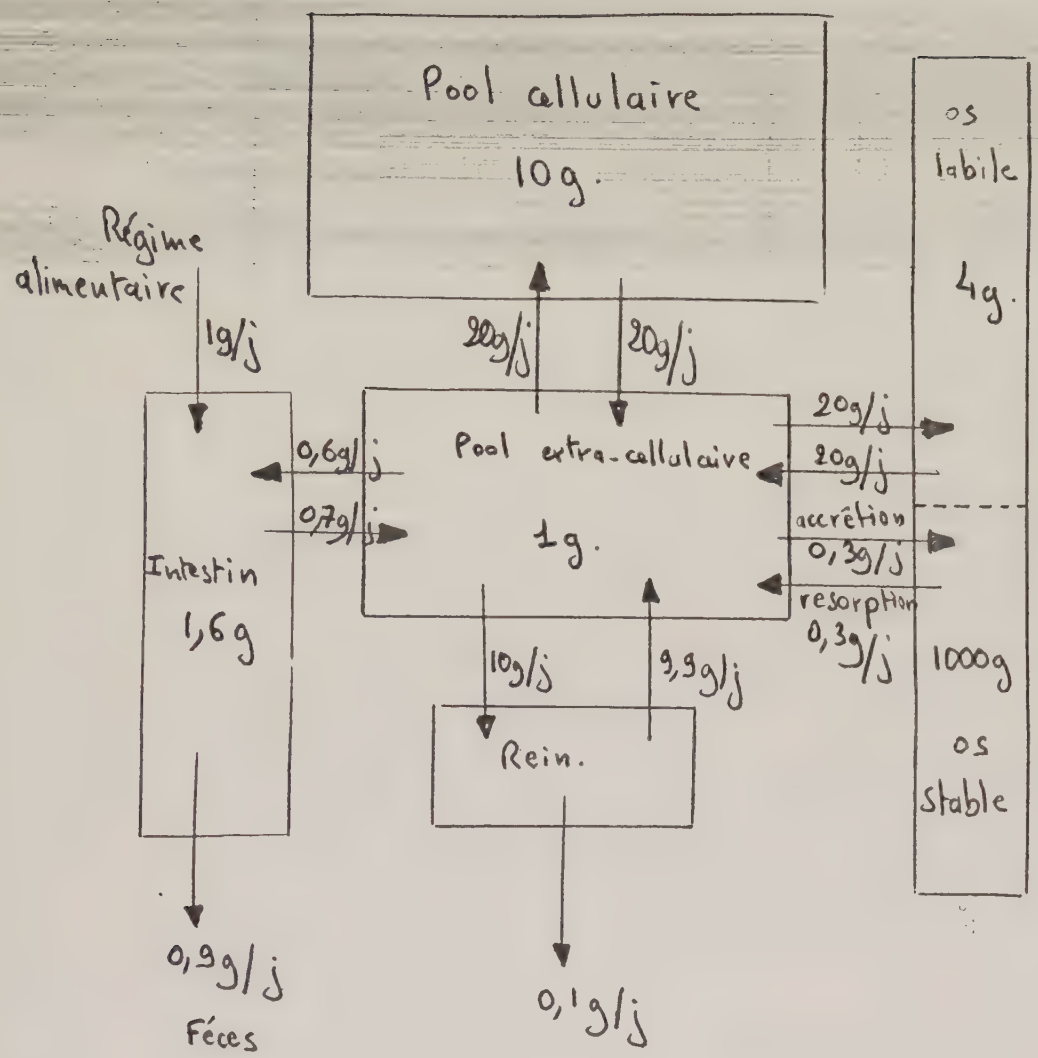

Tableau II : d'après Rassmussen. (79.)

les compartiments de calcium chez un homme de 70 Kg ; taux d'échanges exprimés en grammes par jour.

a/ Plus de 99 % du calcium de l'organisme se trouve dans l'os , le reste moins 1 % se trouve dans les cellules et dans le liquide extra-cellulaire.

Cependant, alors que 10 gr. se trouvent dans le compartiment cellulaire, 1 gramme seulement se trouve dans le liquide extra-cellulaire.

Ainsi la proportion relative du calcium de l'os, des cellules et du liquide extra-cellulaire est approximativement mille : dix : un.

Par conséquent, le pool de calcium qui est au centre de l'homéostasie systémique, soumise à la régulation hormonale, ne représente que la 1000ème partie du calcium total de l'organisme.

b/ Il nous faut considérer les vitesses d'échange entre les différents compartiments et les déplacements nets possibles. Les gains et les pertes nettes de calcium possibles dans l'os et dans les compartiments cellulaires.

Il est clair que les cellules ont non seulement une vitesse d'échange aussi rapide que l'os labile, mais aussi une capacité de fournir ou d'accepter le calcium bien supérieure au rein et à l'intestin.

c/ Une hypercalcémie de 120mg par litre ou une hypocalcémie de 80 mg par litre représente un gain ou une perte de 200 mg dans le compartiment extra-cellulaire.

Comparées à un calcium total normal de 10 grs , les fluctuations ne représentent que 2 % du pool cellulaire. Lorsque l'on compare ces fluctuations à la capacité maximale de séquestration calcique dans les cellules , ces gains ou ces pertes de calcium ne représentent que 0,2 % du pool cellulaire total ou 0,5 % du pool des mitochondries (14).

Il est donc évident que la participation possible du comportement cellulaire a été jusqu'à présent sous-estimé sinon totalement négligé.

L'importance de ces considérations devient évidente lorque l'on considère la rapidité avec laquelle sont corrigées les hypercalcémies ou les hypocalcémies provoquées expérimentalement. L'afflux de calcium dans le pool extra-cellulaire ou l'efflux hors de ce compartiment se situe entre 100 et 300 mg par heure (21 - 89). Comme l'absorption intestinale nette et l'excrétion urinaire nette sont d'un ordre de grandeur bien inférieur, la majeure partie de l'homéostasie systémique ne peut s'effectuer que par les échanges de calcium entre le plasma et les compartiments osseux et cellulaires.

II.3 L'Homéostasie osseuse

L'homéostasie osseuse est la somme de nombreux phénomènes physicochimiques (nucléation, minéralisation, recristallisation, échanges ioniques) et biologiques (ostéolyse, accrétion ostéoblastique, résorption ostéoclastique

Il n'est pas facile de distinguer clairement ceux qui servent à l'homostasie systémique minérale des phénomènes qui relèvent purement de la physiologie du squelette. En général, les phénomènes osseux qui servent à l'homéostasie minérale ont la priorité sur les besoins immédiats du squelette.

Cette frontière incertaine entre les exigences de l'homéostasie systémique et celles de l'homéostasie osseuse existe également lorsque l'on étudie les influences hormonales sur le métabolisme de l'os. L'hormone somatotrope , la thyroxine, les hormones sexuelles mâles semblent jouer un rôle, principalement sur l'homéostasie osseuse. L'hormone parathyroidienne, la calcitonine, et la vitamine D jouent, aussi certainement, un rôle dans chacune de ces régulations.

Le fait de distinguer clairement les niveaux d'organisation du turn-over du calcium permet d'entrevoir une hiérarchie qui relève principalement des différences marquées entre les vitesses d'échange du calcium .

* Dans le contrôle des différents phénomènes physiologiques, le niveau inférieur semble prédominer sur le niveau supérieur. Par exemple, le calcium libre du cytoplasme dépend principalement des échanges au niveau intra-cellulaire et beaucoup moins des transports à travers les membranes plasmatiques. L'homéostasie systémique dépend du transport cellulaire ; à son tour, le transport cellulaire dépend en majeure partie du calcium intracellulaire.

Les influences hormonales qui s'exercent à un niveau donné vont affecter le niveau supérieur sans pour autant modifier le niveau inférieur qui dépend principalement d'échanges beaucoup plus rapides.

CHAPITRE III

III. MECANISME D'ACTION DES DEUX HORMONES THYROIDIENNES

III.1 Thyroxine

Il est habituel de rappeler que le premier à avoir invoqué en 1891 (82) le rôle de la thyroïde, dans certaines décalcifications est RECKLINGHAUSEN qui, simultanément décrivit les lésions osseuses de l'hyperparathyroïdie.

Mais en fait, les facteurs thyroïdiens et parathyroïdiens étaient à l'époque encore assez confondus et c'est à AUB et COLL que revient le mérite en 1925 d'avoir établi pour la première fois avec précision le rôle de la thyroxine sur le métabolisme du calcium.

a/ Effet sur le rein

AUB et COLL ont noté chez les hyperthyroïdiens une augmentation de l'excrétion calcique et particulièrement de la calciurie. Le phénomène inverse était relevé par ces mêmes auteurs chez les hypothyroïdiens (4).

Une des premières reproductions expérimentales de l'effet de la Thyroxine sur le métabolisme calcique est dûe à LOGAN et COLL qui montrèrent que la calciurie peut être découplée au cours des thyrotoxicoses exogènes artificiellement induites chez l'animal (61).

Cet effet sur la calciurie est augmenté par un phénomène de sommation thyroxino-adrénalique, ces deux hormones agissant parallèlement sur le tube rénal (10).

b/ Effet sur le tube digestif

L'absorption intestinale du calcium est diminuée ou normale (19).

Des deux effets précédemment cités, il résulte : un bilan calcique négatif (4) (19).

c/ Effet sur l'Os

Des études cinétiques avec le Sr^{85} et Ca^{45} ont précisé que l'effet thyroxinique principal était osseux. Dans l'hyperthyréose, l'accrétion et surtout la résoprtion osseuses sont augmentées ; par contre, la résorption est particulièrement diminuée dans l'hypothyréose (57).

L'étude histologique d'os prélevé par biopsie de la crête iliaque montre une augmentation de la résorption osseuse et une formation osseuse normale ou augmentée.

Il ne s'agit pas en fait d'ostéomalatie, mais d'ostéoporose (BORDIER - Proc. Roy. Soc. Med. 1967, 60, p.1132) (FRASER R. et Coll. Quart. J.Med 1960, 29, p. 85).

FRASER, par des études de densitométrie aux rayons X et γ a montré une atteinte ostéoporotique de la corticale et même de la médullaire chez les thyrotoxiques des deux sexes, mais surtout chez les femmes ménopausées (lésions réversibles après traitement surtout chez les jeunes). (LANCET, 1971, 1, p 981).

FOLLIS montre à la nécropsie une ostéite fibreuse chez chacun des 20 thyrotoxiques étudiés (27).

d/ Effet sur le métabolisme phosphoré

Dans la thyrotoxicose, la phosphorémie est normale mais tend dans l'augmentation et chute très légèrement après traitement de la thyrotoxicose (4 - 59 - 88).

La phosphaturie est peu changée et semble chuter après traitement.

La réabsorption tubulaire du phosphore est augmentée (BORTZ) et BIJVOET montre une corrélation significative entre le degré d'hyperthyroïdisme et la R.T. (15) (12).

Le traitement de l'hyperthyroïdisme ramène la R.T. phosphorée à la normale (PARSONS - 74).

HARDEN et collaborateurs, eux, montrent un index d'excrétion du phosphore de NORDIN (70) bas et les auteurs rapportent ce phénomène à une hypoparathyroïdie (38).

III.2 Calcitonine

COPP, le premier, en 1961, démontra, à partir d'expérience chez le chien, qu'une nouvelle hormone, qu'il appela "Calcitonine" (hormone hypocalcémiante) avait sur l'homéostasie calcique l'effet inverse de celui de la parathormone (20 - 22).

Deux ans plus tard, HIRSCH et MUNSEN (40) soulignèrent que cette hormone n'était pas dans l'espèce où ils l'étudièrent d'origine parathyroïdienne, mais thyroïdienne et obtinrent des extraits de thyroïde à action hypocalcémiante. Des travaux ultérieurs ont précisé qu'il en était de même chez l'homme .

En 1967, COPP (23) a apporté un élément fondamental dans la compréhension de cette hormone en démontrant que les "C.Cells" dérivaient des corps ultimobranchiaux. C'est donc par suite d'une migration dans la thyroïde que chez l'homme et dans quelques autres espèces, ces cellules se trouvent dans le corps thyroïde, mais elles sont parfaitement indépendantes du système folliculaire thyroxinique, ne métabolisent pas l'iode et ne sont pas thyroïdiennes au sens strict du terme.

L'effet principal de la calcitonine est d'inhiber la résorption osseuse comme l'ont montré des travaux histologiques (FORSTER et COLL)(28) et isotopiques (JOHNSTON et DEISS)(45).

III.2.A Action de la calcitonine sur l'Os

La calcitonine produit son effet hypocalcémiant caractéristique en agissant sur l'os (47 - 48)

a/ Etude de l'os in vitro

Ce sont essentiellement ALIAPOULIOS (5)
FRIEDMAN (30)
RAISZ (76)
et MARC INTYRE (62)

qui ont apporté à peu près simultanément leurs observations.

- ALIAPOULIOS a montré que la résorption osseuse produite par l'addition au milieu de culture d'hormone PTH était inhibée par l'addition simultanée de calcitonine.

- RAISZ et ses collaborateurs , par ailleurs, en utilisant de l'os foetal de rat marqué ont montré que la libération de Ca 45 produite par l'addition d'homone pathyroïdienne au milieu de culture était inhibée par la calcitonine.

- GAILLARD et ses collaborateurs (33 - 34 - 35) ont montré eux aussi un effet direct inhibiteur de la calcitonine sur la résorption de l'os in vitro en utilisant des cultures de rudiments de radius de souris embryonnaires. Ils ont constaté en outre une augmentation de l'accrétion et du nombre d'ostéoblastes.

Si la calcitonine s'oppose à l'effet de résorption de PTH, elle inhibe également la résorption spontanée qui existe en absence de PTH.

Cet effet de résorption osseuse survient très rapidement puisque RAISZ l'a observé 3 heures après le traitement par la calcitonine, et 25 minutes pour REYNOLDS (83 - 84)

Il semble,pour ces auteurs, que l'effet hypocalcémiant pourrait être au moins en partie la conséquence de la diminution de la résorption osseuse en relation avec une action directe sur les ostéoclastes.

L'effet in vitro de la calcitonine sur la résorption osseuse ne semble pas se maintenir au-delà de certaines limites.

C'est ainsi que RAISZ a constaté après exposition de l'os en culture à la calcitonine, une disparition de son effet sur la résorption au bout de 48 heures . Cet effet, qu'il appelle "Phénomène d'Echappement" semble dû à une résistance acquise du tissu osseux, mais cet effet n'a pu être reproduit expérimentalement in vitro.

b/ Effet sur la résorption osseuse (in vivo)

MILHAUD et ses collaborateurs montrèrent que l'inhibition de la résorption osseuse expliquait l'effet hypocalcémiant de la calcitonine (65 - 66).

JOHSTON et DEISS (45) dans des expériences très élégantes sur des rats dont les os avaient été marqués par le CA^{45} ont montré également cet effet de la calcitonine.

KLEIN et ses collaborateurs (49) , en appréciant les activités spécifiques du CA45 et P^{32} dans le liquide de lavage péritonéal de rat dont le squelette avait été marqué 18 ou 3 semaines auparavant, ont indiqué que la calcitonine exerce davantage son effet sur l'os stable ancien, comme c'est le cas pour la PTH.

L'étude urinaire de l'OH proline comme indicateur de la destruction du collagène a été également utilisé pour apprécier l'effet de la calcitonine sur l'os. RASMUSSEN (77) a constaté que la calcitonine administrée simultanément avec l'hormone parathyroïdienne à des rats parathyroïdectomisés empêche l'élévation de l'OH-proline urinaire.

Enfin , des études histologiques ont montré que la calcitonine administrée de manière aigue ou subaigue entraînait une diminution rapide du nombre des ostéoclastes en même temps qu'une augmentation de la densité radiographique osseuse (FOSTER et MATRAJT) (28 - 64).

De tous ces travaux expérimentaux, et quel que soit le mécanisme intime d'action, il ressort que la calcitonine possède un pouvoir essentiel d'inhibition, de la résorption osseuse. La rapidité de cet effet semble indiquer qu'il ne s'agit pas d'un mécanisme strictement inverse de celui de l'hormone parthyroïdienne mais indépendant . Alors que l'effet de l'hormone parathyroïdienne est d'abord, et, essentiellement une stimulation de la résorption ostéocytaire (action immédiate) et secondairement une action sur les ostéoclastes (résorption de surface), l'action de la calcitonine semble peu marquée sur les ostéocytes, mais elle est immédiate et brutale sur les ostéoclastes. C'est ce qui explique l'effet immédiat et important de la calcitonine sur le calcium plasmatique, d'autant plus important qu'il existe une activité osseuse accrue, comme l'est le cas pour l'hyperthyroïdisme.

c/ Action de la calcitonine sur la formation osseuse

Les expériences de WASE avec le CA^{45} montre chez le rat une augmentation de la radio-activité osseuse et de l'épaisseur de la corticale des os longs sous l'effet de la calcitonine ( ).

Dans l'état actuel, si l'on peut affirmer que la résorption osseuse est directement inhibée par la calcitonine, et que cet effet explique, au moins en partie, l'effet hypocalcémiant de cette hormone, il n'est pas encore possible d'affirmer un effet direct de la calcitonine sur la formation osseuse.

III.2.B Action sur le rein (86) (87)

ARDAILLOU et ses collaborateurs , et d'autres expérimentateurs, ont montré un effet direct de la calcitonine sur le rein donnant une augmentation de la clearance du calcium (8) et un effet phosphaturique Si l'effet phosphaturique n'est actuellement plus discuté, il est possible, cependant, que l'effet soit pharmacologique et non physiologique, les doses utilisées par les différents expérimentateurs étant très élevées .

III.2.C Action sur le tube digestif

Elle ne semble pas avoir d'action sur le tube digestif (87 -56 - 58) L'exérèse complète du tractus gastro-intestinal n'empêchait pas l'hypocalcémie de se produire. Chez l'animal entier, comme chez l'homm il a été constaté une augmentation de l'absorption intestinale du calcium après traitement par la calcitonine. Cet effet semble être davantage en relation avec une réaction parathyroïdienne consécutive à la tendance hypocalcémique plutôt qu'à un effet direct de la calcitonine sur l'intestin.

III.2.D Modèle d'action de la calcitonine (BORLE) (14)

La calcitonine stimule le transport de calcium dans les mitochondries et favorise son incarcération. La conséquence directe est un abaissement du calcium ionique du cytoplasme qui provoque une inhibition des effets de la parathamone.

De plus, le calcium cellulaire total est augmenté , mais le transport de calcium à travers une barrière cellulaire est diminué .

Dans l'os, ces effets se traduisent par une inhibition de la mobilisation du minéral osseux et peut-être par une augmentation de la minéralisation dans les endroits de formation osseuse.

Dans le rein, ils se traduisent par une réduction de la résorption tubulaire. Au niveau systématique, la somme de ces effets provoque l'hypocalcémie.

La secrétion d'hormone parathyroïdienne qui reste le principal régulateur de la calcémie est contrôlée par le taux de calcium ionisé plasmatique et peut-être aussi dans une certaine mesure le taux de magnésium.

C'est ainsi qu'une chute du calcium ionisé plasmatique stimule les cellules parathydoïdiennes , libérant ainsi une plus grande quantité d'hormone thyroïdienne, qui augmente le transfert du calcium du tissu osseux, du rein et de l'intestin vers le plasma.

L'élévation de la calcémie qui en résulte doit contribuer à mettre au repos la secrétion parathyroïdienne mais aussi à stimuler la libération à partir des cellules C de la thyroïde de la calcitonine qui, en inhibant la résorption osseuse et peut-être aussi en augmentant l'élimination rénale du calcium, tend à réduire le taux de la calcémie . (HIOCO - action de la calcitonine sur le métabolisme calcique - Prob. actuel d'endoc. nut. 1973, 15, p.175 -187).

CHAPITRE IV

IV. CONSTATATIONS CLINIQUES

IV.1 Hypercalcémie thyrotoxique

* Forme habituelle de l'hyperthyroïdie

Le trouble du métabolisme calcique y est latent, la calcémie est normale, la calciurie normale ou légèrement augmentée, la décalcification osseuse, inapparente sur les clichés ; on pourrait cependant en trouver un témoin dans l'élévation de l'hydroxyproline urinaire et éventuellement sanguine (KIVIRIKKO et ses coll.) (α).

Cependant, dans la thyrotoxicose non compliquée, les valeurs moyennes de Ca et Phosphate, bien que normales, sont augmentées d'une façon statistiquement significative (9) (18).

Les épreuves de stimulation montrent une courbe d'hypocalcémie à réparation rapide et une courbe d'hypercalcémie provoquée en plateau (30).

** Formes avec hypercalcémie

Signalées par WIJNBLADH pour la première fois en 1937 (91). Jusqu'en 1960, seuls quelques cas d'hypercalcémie thyrotoxique furent rapportés.

Dans la moitié des cas, l'hypercalcémie était dûe à la thyrotoxicose seule, mais dans l'autre moitié, il existait une hyperparathyroïdie associée. Depuis plus de 20 cas, d'association thyrotoxicose et hyperparthyroïdi ont été rapportés (3 - 16 - 32 - 44 - 36 -80) conduisant à rechercher systématiquement un adénome parathyroïdien lorsque l'on trouve une hypercalcémie (25 - 72 - 50).

(α) J.Clin. End. Metab. 1965, 25, 1347.

Cependant il est des cas qui paraissent purs et dans lesquels les poussées d'hypercalcémie sont parallèles aux poussées d'hyperthyroïdies. (EINSENBERG 1961) - [DAVID et COLL. 1962 (Amé. J. Med. 1962, 33, 94)].

Parfois, l'hypercalcémie est suffisamment sévère pour causer un syndrome hypercalcémique, (nausées, vomissement constipation, grande asthénie, polyurie, déshydratation et néphropathie hypercalcémique) et passe au 1er plan du tableau clinique.

Dans ce cas, le traitement de choix semble être la calcitonine exogène (17) mais on connait aussi la sensibilité de l'hypercalcémie thyroïdienne aux corticoïdes.

Notons, que, pour que l'on puisse directement attribuer l'hypercalcémie à la thyrotoxicose, il faut que celle-ci cesse avec la correction de l'hyperthyroïdie. TWY-CROSS (90) souligne qu'il faut chercher une autre cause que l'hyperthyroïdie à l'hypercalcémie, lorsqu'elle persiste, après 8 semaines de TT par les antithyroïdiens.

HARRIS et JONES et COOL, publient le cas d'une hypercalcémie à 125 et une hypercalcémie à 500 mg qui s'effacèrent totalement après une cure par un anti-thyroïdien de synthèse "le Carbimazole", qui réduisit le syndrome thyrotoxique (80).

Dans ces formes hypercalcémiantes pures on a invoqué récemment le rôle d'un déficit en thyrocalcitonine (KLOTZ - RAYMOND). Nous allons en voir un exemple à propos d'une observation :

IV.2 Méthodes d'étude

L'étude du métabolisme calcique a été faite selon les méthodes suivantes

- Calcémie) dosage par technique complexométrique
- Calciurie) de Reader et Patton
) Calcémie : 98 ± 3 mg/l

- Phosphorémie — Technique à l'hydroquinone.
- Clearance phosphoré — Phosphorémie 35 ± 5 mg/l

- Dosage de la créatinine par la méthode de JOFFÉ.

a/ Le test à l'EDTA - en perfusion lente (ou hypocalcémie provoquée)

Pratiquée suivant la technique codifiée par KLOTZ, WITCHITZ, et KLEINMAN (53).

Le test à l'EDTA - Na_2 ; il consiste en une injection lente de 50 mg d'EDTA-Na par kg de poids dans une perfusion de 500 ml de sérum physiologique glucosé, passant en deux heures.

- Chez les sujets normaux, la calcémie s'abaisse de 22 à 30 % immédiatement après la fin de la perfusion, et elle atteint 80 % de la valeur originale à la huitième heure, 90 % à la 12ème heure.

- Le retour de cette courbe hypo-calcémique à la normale est dû essentiellement comme l'ont montré KAYSER, PONSOLD et KLOTZ à l'activation des glandes parathyroïdiennes qui secrétaient une plus grande quantité de parathormone. La chute du calcium ionisé est le primum mowens de la sécrétion de PTH.

- ADAMS, CHALMER et KLOTZ (42) ont montré que chez le sujet hyperthyroïdien à résorption osseuse accrue du fait de l'hypersécrétion de T4, on pouvait avoir des courbes à répération accélérée, sans hyperparathyroïdisme, et même éventuellement avec un hypoparathyroïdisme réactionnel dont pourrait témoigner chez ces sujets un abaissement de la clearance phosphérée.

b/ L'épreuve d'hypercalcémie provoquée

Suivant la technique codifiée par KLOTZ, DELORME, BLAHOS (51) consiste en l'injection intra-veineuse rapide de 0,8 ml de gluconate de calcium à 10 % par kg de poids.

L'élévation de la calcémie est de l'ordre de 25 à 30 %. Ses mesures ont lieu à la 15ème, à la 60ème minute puis toutes les demi-heures, jusqu'à 4 heures.

Chez le sujet normal, la normo-calcémie est obtenue à la 150ème minute.

Chez l'hyperthyroïdien la courbe est rallongée à type de plateau (KLOTZ et COLL)

Les auteurs admettent que cette correction de l'hypercalcémie provoquée dépend essentiellement de la sécrétion de calcitonine.

c/ Dosage de la calcitonine

Il a été effectué par la méthode biologique décrite par KLOTZ, DELORME, BAHOS, et RAYMOND (52).

Son étude dynamique a été réalisée au cours d'une épreuve d'hypercalcémie provoquée telle que nous venons de la décrire. A la 30', 90' et 2 heures 30.

- Résultat normal (RAYMOND et COLL - 81)

µg/ml	± 0	1/2 h	1 h 1/2
	± 2.11	9,00	5, 27
± Ecart type	± 2,00	± 3,46	±3,70

- Pour ces mêmes auteurs, dans les maladies de Base-dow évolutive, il existe une hypocalcitoninémie de base très franche avec une réactivité très minime à 1/2h et ayant disparu à 1 H 30.

- Le déficit calcitonique des maladies de Base-dow semble être lié au caractère de la maladie puisqu'il n'existe ni dans les thyroïdites sans dysthyroïdies, ni dans les hyperthyroïdies par adénomatose toxique.

IV.3 Observation : maladie de Base-dow avec hypercalcémie pure

Madame P..... 62 ans, ménopausée il y a IO ans normalement , un enfant, pas de goitre dans la famille. Divorcée en 1948.

— Début des troubles en Mars 1965 (Asthénie, amaigrissement de I6 kg en 8 mois, tachycardie, tremblement). Hospitalisée en juillet dans un service parisien , sort avec un diagnostic "maladie de la thyroïde" (il n'a pas été fait d'exploration thyroïdienne).

Le traitement est : - DIOBENE 2 C/J
- LIBRIUM 1 C/J

son état s'améliore, elle reprend du poids, l'asthénie disparaît. Elle reprend son travail en décembre 1965.

— Janvier 1970 : après une grippe, réapparition des signes précédetns avec de plus des troubles occulaires à type de picotement et de larmoiement. La malade souffre d'épisodes dépressifs intermittents.

— Septembre 1970 : la malade consulte dans le service où l'on note :

- ni d'agitation, ni tremblement , rythme cardiaque 88
- Exophtalmie droite avec rétraction de la paupière supérieure s'accompagnant de douleur occulaire.
- Thermophobie (mains et pieds moites)
- Amaigrissement mais appétit conservé,
- Constipation
- Myasthénie
- Examen de la thyroïde:

Goitre macronodulaire, bosselé, mobile, très ferme, gêne à la déglutition.

— Devant ces signes de thyrotoxicose, le DIOBENE est arrêté et des examens pratiqués 10 jours plus tard:

- M.B. - 0,5 % sous nembutal
- Cholestérol 2,05 g/l
- Index résine 1,5 (N = 0,8 - 1,2)
- Iode sanguin total : 60 % ml (N = 4 - 7)

La malade reprend son DIOBENE car ne se sent pas bien. Elle revient en consultation. On arrête pour la seconde fois le DIOBENE et 10 jours plus tard, sont pratiqués les examens suivants :

- Index résine 0,96 (N - 0,8 - 1,2)
- I. Sg. Total 70 % (N - 4 - 7)
- Ac.Antithyroïdien → Hemagglutination passive : + 1/1280°
- R. Précipitation en gélose : négatif.

NOTE I : Exploration isotopique de la thyroïde

$I^{*}131$ Courbe de fixation

3 h	16 %	10 - 30 %)
6 h	19 %	13 - 40 %) NL
24 h	29 %	15 - 50 %)
fix. 48 h	33 %	25 - 60 %)

		Normale
- 24ème heure A.P.	0,69 % de la dose/l	0,10 — 0,40
R. H/P	0,60	0,25 — 0,50
FI (iodure)	92,06 %	80 — 60 %
II (iode organique)	2,07 %	0
III hormonal	5,86 %	20 — 40 %
- 48 heure R.	0,25 % de la dose/l	0,10
I 8 %		70 - 50 %
II 8 %		10 %
III 83 %		

- Scintigraphie : Thyroïde nodulaire hétérofixiante.

A l'hospitalisation

- Poids : 48 kg - Taille : 1,62 - temp. 38°
- Thyroïde : goitre diffus, macronodulaire, mobile très ferme, gêne à la déglutition, non vasculaire.
- Exophtalmie bilatérale avec discret oedème palpébral, assynergie occulo-palpébrale, larmoiement, chémosis, rétraction de la paupière et pigmentation des paupières,
- Tremblement,
- Force musculaire très diminuée surtout aux membres inférieurs (ne peut se relever accroupie sans aide) - TA 11.6 , rythme : 100 réguliers.
- B.D.C. normaux, pouls tous perçus.
- Constipation (lavement baryté normal)
- Myxoedème prétibial
- Le reste de l'examen est normal.

BILAN

GR 4,190 M/mm3 VS = 48 1 h , 84 2 h

4400/mm³ ↑ G.B.

N	58	
E	4	
B	0	
L	30	
M	8	
VGM	88	nl
TGM	31	
CCM	35	

				N/.
Urée	0,40 g/l			
Glycémie	1,02 g/l			
Na	137 mtq/l			
K	3,9 MEQ/l			
Cl	98 Me Q/l			
R.Alc.	57 vol.			
Prot.	1°/71 g/l			
	2°/67 gL l	ALB	49	53 - 68
		α_1	6	3 - 5
		α_2	12.	6 - 9
		β	12	9 - 15
		γ	20.	14 - 18

- Lipide 3,7 g/ℓ
- Cholestérol 1,3 g/ℓ

Radios du squelette : normales
Radios pulmonaires : normales

Nous nous trouvons donc devant une symptomatologie typique d'hyperthyroïdie. Le test à l'I.131 fait dans de mauvaises conditions ne permet pas de tirer de conclusion, mais la clinique est très suffisante.
On discute donc l'origine.

1/ Adénome toxique mais la scintigraphie ainsi que les signes oculaires l'éliminent.

2/ Thyroïdite mais l'existence d'anticorps élevé antithyroïdien, peut se voir dans un basedow, ici les réactions sont dissociées et malgré tout peu élevées.

3/ L'intensité de l'asthénie et la constipation insolite peuvent faire évoquer une hyperparathyroïdie paranéosplasique mais la clinique est négative.

4/ L'hypothèse la plus vraisemblable est le Basedow (exophtalmie - Oedème - pigmentation des paupières - signes inflammatoires conjonctivaux - larmoiement - picotement - chemoisies ...)

Certes le caractère macronodulaire, irrégulier, très ferme du goitre est paradoxal. On pourrait penser à un goitre basedowifié mais les signes cliniques existaient avant le goitre.

Il s'agit donc plus vraisemblablement d'un goitre remanié par un traitement depuis 5 ans et continue par le DIOBENE

On pose donc l'indication d'un traitement majeur malgré l'âge.
La chirurgie semble la meilleure solution étant donné les caractères du goitre, et la nécessité d'attendre trop longtemps une dessaturation de la thyroïde pour traitement I.131.

En attendant l'intervention , la malade reçoit 60 gouttes de lugal par jour.

* Les dosages de calcémie donnent les résultats suivants : 113 mg/ℓ, 108 mg/ℓ.

<u>On fait un bilan</u> :

1°/ Clearance phosphoré - 5,83 (Nℓ) mℓ/mn
phosphorémie - 37 mg/l

2°/ Clearance phosphoré - 7,43 mℓ/mn
- 6,24 "

Pour une phosphorémie à 37 :

↳ Calciurie des 24 h : 290 mg (créat. 0,8)
— Le test de HOWARD (peu indiqué en cas d'hypercalcémie) montre une phosphorémie quasi-inchangée après surcharge calcique ./.

Avant 38,5 mg/l, Après 40 mg/l

Test à l'EDTA donne les résultats suivants :

0 108 mg
3 h Accident
8 h 98
12h 102
24h 106

Donc, réparation accélérée.

On met la malade à NEOMERCAZOLE pendant 10 jours à six comprimés/Jour pour voir si l'origine de l'hypercalcémie est thyroïdienne et les dosages pratiqués 10 et 12 jours plus tard montrent une calcémie à 96 et 98 mg/l.

La cause de l'hypercalcémie est bien thyroidienne.

- Le traitement au Lugol est repris et l'on dose la calcitonine à l'état basal et sous hypercalcémie provoquée.

Temps 0	Calcitonine	Calcémie
	4 g	92
30'	2,9 ng	131
1 h 30	indosable	120
2 h 30	indosable	116

Le taux de calcitonine de base est moyen mais s'effondre sous stimulation.

La courbe d'hypercalcémie est allongée.

Au moment de ce dosage, la malade est sous Lugol mais celui-ci ne semble pas agir sur les chiffres de calcitonine (RAYMOND) contrairement aux anti-thyroïdiens de synthèse, qui, eux, semblent augmenter la calcitonine, ce qui pourrait, en partie seulement, expliquer l'action hypocalcémiante du Néomercazol.

La malade subit une thyroïdectomie subtotale (DR MILLET-NUSSAUME)

et l'examen anatomopathologique montre des signes accusés d'hyperfonctionnement à type de Basedow, et la présence de quelques anomalies cytologiques semble traduire ici l'effet du traitement (MOLAS).

Les suites sont simples :

IV.4 Discussion

Les hypercalcémies hyperthyroïdiennes demeurent de pathogénie obscure et discutée comme le souligne la pluralité des mécanismes incriminés. Rappelons que, pour admettre une filiation de cause à effet, il faut être sûr que la guérison de l'hyperthyroïdie normalise la calcémie.

a/ Stimulation directe de la résorption osseuse

Le Turnover du calcium est accéléré dans l'hyperthyroïdie ,nous l'avons vu. Mais cela ne suffit pas à expliquer l'hypercalcémie, car la résorption osseuse peut varier énormément sans entrainer de modifications notables du calcium sérique.

En revanche, la thyroxine accélère la fuite rénale du calcium par diminution de réabsorption tubulaire.

- Il faudrait admettre que ce processus est en défaut dans les observations d'hypercalcémie,

- Par ailleurs, on a évoqué un déficit surrénalien, mais lorsque la fonction surrénalienne est étudiée, elle est normale, et on connait la sensibilité de cette hypercalcémie aux corticoïdes.

b/ Citons, pour mémoire :

L'hypothèse selon laquelle, la thyroxine pourrait potentialiser l'action de la vitamine D, mais cela cadre mal avec la notion d'hypercalcémie par hypersensibilité à la vitamine D du myxoedémateux.

c/ Intéraction thyroxine - hormone parathyroidienne

PRIBEK et MEADE (75) ont suggéré que l'hypercalcémie n'apparait que lorsqu'il existe une défaillance concomittante à supprimer la sécrétion de PTH face à l'élévation de la calcémie.

Or, l'hypercalcémie thyrotoxique se produit en dépit de la suppression parathyroidienne.

HARRISON (39) montre que la parathamone entraine une augmentation du calcium plasmatique plus importante chez les sujets hyperthyroïdiens. Cette potentialisation de la PTH par la thyroxine en excès peut se produire alors même que ces parathyroides sont histologiquement normales. Cependant BUCKLE (17) publie un cas d'hypercalcémie thyrotoxique avec un taux de PTH plasmatique immuno-réactive très bas ($<0,1$ ng/ml) redevenu normal lorsque l'e thyroidie et la normo-calcémie furent rétablis après traitement par la T.C.T. de porc.

d/ L'hypothèse d'un déficit en calcitonine semble la plus vraisemblable.

La teneur en calcitonine de la thyroide hyperplasique est basse et une diminution de la secrétion de calcitonine peut raisonnablement être responsable de l'apparition d'une hypercalcémie dans la thyrotoxicose (17) (50).

D'autre part, l'antagonisme même de l'action au niveau de l'os de la thyroxine et de la calcitonine fait paraitre cette notion très logique.

La déficience en TCT retrouvée dans les hyperthyroïdies avec hypoplasie diffuse peut être comme KLOTZ en soutenait l'hypothèse,absolue ou relative.

L'insuffisance absolue serait réalisée par l'épuisement complet des cellules C à la suite d'un effort permanent sollicité par la tendance hypercalcémiante habituelle aux états thyrotoxiques, l'insuffisan relative consisterait en une impossibilité d'élever au cours de l'épreu ve le seuil de sécrétion de la TCT, celle-ci étant déjà portée à son point maximum par une stimulation permanente.

CONCLUSION

Le Turn-over du calcium est augmenté dans l'hyperthyroïdie.

L'augmentation de la résorption osseuse, dûe à l'excès de thyroxine, entraine une tendance à l'élévation de la calcémie. En revanche, la thyroxine accélère la fuite rénale du calcium, par diminution de la réabsorption tubulaire ; cependant, cet effet est loin de pouvoir contrebalancer l'augmentation du pool calcique. Pourtant, les hyperthyroidies sont habituellement normacalcémiques. Les observations relatées faisant état de la grande fréquence de l'association hyperthyroidie-hyperparathyroidie ; on voit l'intérêt du dosage systématique de la calcémie ; ainsi que de la recherche d'un hyperparathyroidisme.

Dans le cas d'une hyperthyroidie hypercalcémique pure, il semble qu'un déficit du système calcitonine hypocalcémiant soit responsable du non retour à la normocalmie. En effet, la calcitonine stimule l'incarcération du calcium dans les cellules , en gêne le transport membranaire , inhibe la mobilisation du minéral osseux et diminue la réabsorption tubulaire du calcium; l'effet étant hypocalcémiant au niveau de l'organisme.

A propos, d'une observation de maladie de Basedow avec hypercalcémie nous faisons la preuve de l'origine thyroidienne de l'hypercalcémie par le retour à la normale sous anti-thyroidien de synthèse.

Le dosage de la calcitonine montre un taux de base normal, mais lors de l'épreuve d'hypercalcémie provoquée, la calcitoninémie s'effondre et devient indosable.

L'homéostasie calcique est essentiellement sous le double contrôle d'hormone antagoniste : l'hormone parathyroidienne, hypercalcémiante et la calcitonine , hypocalcémiante.

L'hyper-résorption osseuse et la tendance à l'hypercalcémie devraient être compensées par la sécrétion augmentée de calcitonine. Dans le cas étudié la déficience du système calcitonine peut être invoquée pour expliquer l'hypercalcémie. Les cellules C. sous stimulation constante sont incapables de secréter une quantité de calcitonine suffisante sous stimulation hypercalcémique.

1) ADAMS P., MOSELY J. Bone and [illegible] in hyperthyroidism, an experimental study. Ann. Int. Med., 1965, 63, 455.

2) ADAMS P., MOSELY J., KELLY J.P., LOVE S.B. [illegible] bones and [illegible] Amer. J. Med., 1967, 43, 1.

3) [illegible]

4) AUB J.C., BUR W., CRAIG C.F., FORBES M. Studies of calcium and phosphorus metabolism. III. The effects of thyroid hormone and thyroid desease. J.Clin.Invest.1929, 7, 97-137.

5) AUSTDAL L.A., HEERSCHAP P., JANSEN P.L. Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption by parathyroid hormone in tissue culture. Science, 1966, 151, 330-331.

6) AUSTDAL L.A., HEIKEL F.F., JANSEN P.I. J. of Clin. Endocr. and Metab., 1966, 26, 547.

7) AUSTDAL L.A., BERNSTEIN D.S., CALCAGNO M.C.; Hypercalcitonin. Its role in calcium homeostasis. Arch. Int. Med.; 1969, 123, 88-94.

8) [illegible], BEAUD G., ROUSSELET F., VUAGNAT P., RICHET G. Effects de la thyrocalcitonine sur l'excretion rénale du sodium et du chlore chez l'homme normal. C.R. Acad. Sci. Paris, 1967, 264, 3037-3040.

9) BAXTER J.P., FONDY [illegible] Hypercalcemia of thyrotoxicosis. Ann Int. Med., 1966, 65, 429

10) BLAIKLOCK G.E., DODDS E.C., ROBERTSON J.D.; Calcium and phosphorus metabolism in thyrotoxicosis; J. endo., 1940, 2, 237.

11) BLUES M., ROUSSEAU B., ROGER P., BILLY J.P.; Hypercalcemie des hyperthuroidies. Presentation de 5 cas; Bordeaux Med., [illegible] 11.

12) BLIVOET O.L.M., JANSEN A.P., [illegible] H., MAJOOR C.L.M. The renal phosphate threshold; its evaluation and application in different clinical condition. In de Graeff J. & [illegible], Vol. II, p. 163

13) BORTE A.B.J., Can. Physiol., 1970, 55, 163

28) FOSTER G.V., [illegible] calcitonin on bone. Lancet, 1966, 2, [illegible].

29) FRAME B., [illegible] R.H.; Skeletal osteopathy: thyroidism and hyperparathyroidism. Amer. J. Med., 1969, 46, 50-58.

30) FRIEDMAN J., [illegible] I.G.; Thyrocalcitonin: inhibition of bone resorption in tissue culture. Science, 1965, 150, 1315-1316.

31) FRIZEL D., HALLESCY A., HACKS V.; [illegible], 1967, 1, 1560.

32) FROELICH M., [illegible] P., THIBAUT A., [illegible] J.P., [illegible] R.; Adénome parathyroïdien et maladie de Basedow. Ann. Méd. Int., 1972, 123, 513-517.

33) GAILLARD P.J.; Parathyroid and bone tissue culture. In R.O. GREEP, TALMAGE R.V. : "The parathyroids" Springfield Ill. C. Thomas, 1961, 100-[illegible].

34) GAILLARD P.J., THEWISH C.A.; Tissue culture studies with thyrocalcitonin. In: Calcitonin [illegible] of the symposium on thyrocalcitonin and C cells. London, Heinemann, 1968, [illegible].

35) [illegible] P.J., Tissue culture studies with thyrocalcitonin. [illegible] 7, Série C, 70, 309-320

36) GHOZLAN R., BROCHERIOU C., CAIZ G., [illegible] thyroïdie avec hypercalcémie, à propos d'un cas d'association d'hyperthyroïdie et hyperparathyroïdie. Nouvelle presse méd. [illegible], 3.

37) GUDMUNDSSON T.V., Mc INTYRE I., SOLIMAN H.A.; The isolation of thyrocalcitonin and study of its effects in the rat. Proc. Roy. Soc. [illegible], 7.

38) HARDEN R.Mc.G., HARRISON M.T., ALEXANDER W.D., NORDIN B.E.C.; Phosphate excretion and parathyroid function in thyrotoxicosis. J. Endocr., 1964, 28, 281-288.

39) HARRISON M.T., HARDEN R.Mc.G., ALEXANDER W.D., DURIEZ R.; Some effect of parathyroid hormon in thyrotoxicosis. J. Clin. Endocr., 1964, 24, 211-217.

40) HIRSCH P.F., MUNSON P.L.; Hypocalcemic effect of thyroid extract in rats. Pharmacologist, 1963, 5, 272.

41) HIRSCH P.F.;Thyrocalcitonin inhibition of resorption induced by parathyroid extract in parathyroideectomized rats. Endocrinology,1967,80,539-541.

42) HELLSTROM J.;Primary hyperthyroidism,observation in series of 50cases.Acta Endoc. 1954-15,30 58;-16,109 118.

43) HUBBLE D.;Proceedings of the royal soc.of Med.,1958,51,475.

44) JACKSON Ch.E.,WEBSTER J.S.,TALBERT P.C.,SAVIER H.D.;Concomitant hyperparathyroidism as a cause of hypercalcemia assiociated with hyperthyroidism.Ann.Int.Med.,1961, 54,992-998.

45) JOHNSTON C.C.,DEISS W. ;An inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium release in vivo and on bone metabolism in vitro.Endoc.,1966,78,1139-1143.

46) JOOSLY J. ;Effect of long term administration of porcin calcitonin in the [illegible] of dietary osteoporosis in cats.Endo.,1969,85,1196-1201.

47) KENNY A.D. ;Discussion.Recent progr.Hormone Res. 1964,20,84-85.

48) KENNY A.D.,HEISKELL C.A. ;Effect of crude thyrocalcitonin on calcium and phosphorus metaboliism in rats; Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 1965,120,269-270.

49) KLEIN D.C.,WORH H.,TALMAGE R.V.;Effect of thyrocacitonin administered during peritoneal lavage on removal of bone salts and their radio isotopes. Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 1967,124,627-633.

50) KLOTZ H.P.,BLAHOS J.,DELORME M.L.,KANOVITCH D. ;Les troubles du metabolisme calcique dans les affections thyroidiennes.Ann.End.,T.29,1968,p.624-645.

51) KLOTZ H.P.;DELORME M.L.,BLAHOS J. ;L'épreuve d'hypercalcémie provoquée,épreuve d' exploration de de la sécrétion en calcitonine .Cah.Coll.Méd.,1967,8,255-256.

52) KLOTZ .P.,DELORME M.L.,BLAHOS J. ;Méthode de dosage biologique de l'activité calcitonine dans le plasma.Ann.Endocr.,1969,30,808.

53) KLOTZ H.P.,WITCHITZ S.,KLEINMAN ;L'épreuve d'hypocalcémie provoquée par l'EDTA-Na^2 Test d'exploration fonctionnelle des parath roides.Ann.Endoc.,1963,24,1068-1074.

54) KLOTZ H.P.;Essai préliminaire de classement des syndromes d'hyper et d'hypersécrétion en thyrocacitonine.Sem.Hop.Paris,1967,43,2920- 924.

55) KOENIG M.P.,SCHOLTZ D.A.,SALASSA R.M. ; Minnesota Medec.,1957,40,782.

56) KRAINTZ L.,CRAMER C.F. ; Lack of effeect of thyrocacitonin on calcium absorption from guts oop in the dog.Program 48th Meeting Endoc.Soc.Chicago,1966,p.70.

57) KRANE S.M.,BROWNELL G.L.,STANBURY J.B. ;CORRIGAN H. ;The effect of thyroid descase on calcium metabolism in man. J.Clin.Invest.,1956,35,874-887.

58) KRAWITT E.L.;Effect of thyrocalciteni on duodenal transport calcium. Proc.Soc.Exp.Biol. N.YN,196 ,125,1084-1086.

59) LANGER B. ;Les troubles du métabolisme osseux dans l'hyperthyroidie.Praxis,1967, 151,1018-1034.

60) LIE RE J.M. ;Maladie osseus de Paget.E.M.C.,App. locom.,14023,R10.

61) LOGAN M.A.,CHRITENSEN W.R.,KIRLIN J.W ; Thyroid and parathyroid hormon effects on calcium and phosphorus metabolism.Am.Jour.Physiol.,1941,135,419.

62) MAC INTIRE I.,PARSON J.A. ;Blood-bone calcium equilibrium in the perfused cat tibia and the effect of thyroid calcitonin- ;J.Physiol.,Lond n,1966,183,31-33.

63) MALM O.J. ,In:R.H. WASSERMAN,the transfer of calcium and strontium accross biologica membranes,N.Y. Academic press,1942,143.

64) MATRAJT-DENYS H. ,TUN-CHOT S.,BORDIER P.,HIOCO D.,CLARK M.B.,PENNOCK J.,DOYLE F.H._ FOSTER G.V. ;Effect of calcitonin on vit.A induced changes in bone in the rat. End c.,1971,88,129-137.

65) MILHAUD G.,PERAULT A.M.,MOUKHTAR M.S.,BOURICHON J. ;Etude du mécanisme de l'action hypocalcémiantede la thyrocalcitonine .C.R.Acad.Sc. Paris,1965,261,813-816.

66) MILHAUD G.,MOUKHTAR M.S.,CHERIAN G.,PERAULT A.M.;Effetde l'admin istration de thyrocalcitonine sur les principaux paramètre du métabolisme du calcium du rat normal et du rat thyroparathyroidectomisé.C.R. Acad.Sc.(Paris)1966,262,511 514.

67) MILHAUD G.,MOUKHTAR M.S., thyrocalcitonine effects on calcium kinetics in the rat. Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.),1966,123,207-209

68) MILLER E.S.,E AN L.R. ;1942,New Eng.Jour.Med.,227,p.949.

69) NOBLE J.F.,BORG J.F. ;Arch.Int.Med.,1936,58,846.

70) NORDIN B.E.C, FRASER R. ;Assesment of urinary phosphate excretion. Lancet,1960,1;94

71) NIKKILA E.A.,PITKANEN E. ;Annale Medecine Internae Fenniae,1960,49.,293.

72) OCCASIONAL SURVEY . Calcium metabolism and bone in hyperthyroidism.Lancet,1970,2,1

73) PARFITT A.M. ,DENT C.E.;Hyperthyroidism and hypercalcemia.Quart.J.Med.,1970,39,171-

74) PARSONS V. ,ANDERSON J.;The maximum renal tubular reabsorption rate for inorganic phosphat in thyrotoxicosis Clin.Sci.,1964,27,313-318.

75) PRIBEK R.A., MEADE R.C. ;Arch.of Int. Med.,1957,58 846.

76) RAISZ L.G. ,AU W.Y.W.,FREIDMAN J.,NIEMAN I.;Inhibition of bone resorption in tissue culture by thyrocalciton by thyrocalcitonin.In:Calcitonin,Proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and C cells.London.Heinemann,1968,p.215-222.

77) RASMUSSEN H.,ANAST C.,ARNAUD C.;Thyrocalcitonin,EDTA and urinary electrolytes excretion.J.clin.Invest.,1967,46,746-752 .

78) RASMUSSEN H.;Amer.J.Med.,1971,50,567.

79) RASMUSSEN H.; In:R.H. Williams,Text book of endocrinology.Philadelphia,W.B. SAUNDER 1968,p.847.

80) RAYMOND J.P.,DELORME M.L.,MESSING G.,KLOTZ H.P.:à propos d'une association d' adénome parathyroidien et d'hyperthyroidie.Intéret de la parathormone dans le traitement de l'hypoparathyroidie post-opératoire. Ann.Endoc.(Paris)1971,32,460-4

81) RAYMOND J.P.,DELORME M.L.,MESSING G.,KLOTZ H.P. ;Calcitonineplasmatique en patholog thyroidienne;étude statique et dynamique.Prob. actuel d'endo.nutrition.1973,15 p.301-312.

82) RECKLINGHAUSEN F.C. Von;In:Festschrift Rudolf Virchow,Reemer,Berlin,1891;1-89.

83) REYNOLDS J.J.,DINGLE J.T.;Time course of action of calcitonin on resorbing mouse bones in vitro.Nature(London)1968,218,1178-1179.

84) REYNOLDS J.J.,DINGLE J.T.,GUDMUNDSON T.V. ;Bone resorption in vitro and its inhibit by calcitonin. In;calcitonine-proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and C cells.London,Heinemann,1968,223-229.

85) ROBERTSON J.D. ;Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and myxoedema Lancet,1942,1,672.

86) ROBINSON C.J.,MATTHEWS E.W.,MAC INTYRE T. ;Phosphaturic effct of thyrocalcitonin. Lancet,1966.2,83-84.

87) ROBINSON C.J.,MATTHEWS E.W.,Mc INTYRE I.;The effct of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on the intestinal absorption of calcium and magnesium.In: Calcified tissues;Pro.5th Europe Symp. Bordeaux.;Paris Soci.d'édit. d'enseignement Sup.,1969,p.279-282.

88) RYCKEWAERT A.,BORDIER P.,MIRAVET L.,ANTONINI A. ;L'ostéose thyroidienne. Sem. Hop. de Paris,1968,4,222-228.

89) SANDERSON P.H.,MARSHALL F.,WILSON R.E. ; J. Clin.Invest.,1960,39,662.

90) TWY CROSS R.G., MARKS V. ;Symptomatic hypercalcemia in thyrotoxicosis. Brit.Med.Jour.,1970,2,701-703.

91) WIJNBLADH H.J. ;Acta chirurgica Scandinavia,1936,79,507-544.